

氏 名	岩 井 友 明
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 5103 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Cobalt Protoporphyrin Attenuates Rat Obstructive Nephropathy. Role of Cellular Infiltration. (ラット閉塞性腎障害に対するcobalt protoporphyrin (CoPP) の抑制効果と浸潤細胞の関与)
論文審査委員	主 査 教 授 岩 尾 洋 副 査 教 授 三 浦 克 之 副 査 教 授 仲 谷 達 也

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】腎間質における炎症は進行性腎疾患に深く関わっている。近年heme oxygenase-1 (HO-1) による組織保護効果が注目されており、ラット腎一側尿管結紮 (UUO) による閉塞性腎症モデルにおいてHO-1が腎間質線維化を抑制したとの報告がある。今回、HO-1による線維化抑制における浸潤細胞の果たす役割についての検討を行った。

【対象と方法】6週齢SDラット雄を用いてUUO (5日間) を作製した。HO-1誘導のため、cobalt protoporphyrin (CoPP) をday-6と-1の計2回皮下投与した。偽手術群, UUO, UUO+CoPP (15または50mg/kg) の4群に分けて解析を行った。

【結果】HO-1はUUO群では有意な変化を認めなかったが、CoPP群では酵素活性、mRNA、蛋白量ともに用量依存的な増加を示した。CoPP投与によりUUO群で認めた腎線維化は用量依存性に抑制された。また、同時に認められた線維化促進サイトカインTGF- $\beta$ ならびに細胞外基質の遺伝子発現の亢進もCoPP投与により抑制された。UUO群において腎間質へのT細胞ならびにマクロファージの浸潤が増加したが、CoPP投与によりT細胞の浸潤は著明に抑制された。一方、マクロファージの浸潤はCoPP投与によりさらに増加した。HO-1とマクロファージの二重免疫染色を行うと、CoPP群で増加したマクロファージのほとんどにHO-1が誘導されていたが、UUO群のマクロファージには明らかなHO-1の発現を認めなかった。

【結論】ラット腎UUOモデルにHO-1を誘導させることにより、腎間質の線維化抑制効果が認められた。このメカニズムにT細胞の浸潤抑制による抗炎症効果が関わっている可能性があると考えられた。一方、HO-1を発現しているマクロファージの浸潤が有意に増加しており、HO-1陽性マクロファージが腎保護に関わっている可能性も考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腎間質の線維化は進行性腎障害における持続的な腎機能の低下に深く関与している。また腎線維化の機序には腎間質における炎症が深く関わっている。近年hemeoxygenase-1 (HO-1) による組織保護効果が注目されており、腎線維化モデルの一つである閉塞性腎症においてもHO-1誘導により腎間質線維化が抑制されることが明らかとなってきた。本研究は、HO-1誘導による腎線維化抑制効果における炎症細胞の役割についてラット閉塞性腎症モデルを用いて検討したものである。

実験には6週齢SDラット雄を用い片側の尿管を結紮 (UUO) した。HO-1誘導のため、cobalt protoporphyrin

(CoPP) をUUOの6日前および前日の計2回皮下投与した。偽手術群, UUO群, UUO+CoPP (15または50mg/kg) 群の4群に分けて尿管閉塞5日後に腎臓を摘出した。H0-1はUUO群では有意な変化を認めなかったが、CoPP群では酵素活性、mRNA、蛋白量ともに用量依存的な増加を示した。CoPP投与により、UUO群で認めた腎線維化は用量依存性に抑制された。また、同時に認められた線維化促進サイトカインTGF- $\beta$ ならびに細胞外基質の遺伝子発現の亢進もCoPP投与により抑制された。UUO群において腎間質へのT細胞ならびにマクロファージの浸潤が増加したが、CoPP投与によりT細胞の浸潤は著明に抑制された。一方、マクロファージの浸潤はCoPP投与によりさらに増加した。更なる検討のためにH0-1とマクロファージの二重免疫染色を行うと、CoPP群で増加したマクロファージのほとんどにH0-1が誘導されていたが、UUO群のマクロファージには明らかなH0-1の発現を認めなかった。

以上の結果、ラット腎UUOモデルにおいてH0-1を誘導させることで、腎間質の線維化抑制効果が認められた。このメカニズムにT細胞の浸潤抑制による抗炎症効果が関わっている可能性が考えられた。一方、H0-1を発現しているマクロファージの浸潤が有意に増加しており、H0-1陽性マクロファージが腎保護に関わっている可能性も考えられた。

本研究はH0-1誘導による線維化抑制作用における炎症系細胞の役割を明らかにしたもので腎間質の線維化の治療法の開発に寄与するものと考えられる。よって本研究は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定した。